

【基盤研究(S)】

生物系(医歯薬学Ⅱ)



研究課題名 骨・腸・代謝関連シグナルの解明と性差の明確化

九州大学・大学院歯学研究院・教授 ひらた まさと
平田 雅人

研究分野：歯科基礎医学、生化学、薬理学

キーワード：オステオカルシン、インスリン、インクレチン、エネルギー代謝、骨

【研究の背景・目的】

肥満とそれに起因するメタボリックシンドロームは、QOLを著しく低下させるとともに、生命の危機にも繋がる合併症を併発する。代謝の活性化機構の解明は、メタボリックシンドロームの予防や治療に関する新しい概念を生み出す可能性を秘めている。

最近、骨の状態(有り様)が膵臓の働きや代謝の活性化に関わる事が報告された。膵臓に加えて、小腸粘膜上皮細胞も関わっていると想定し、これを「骨・腸・代謝関連(Bone-Gut-Metabolism)」(BGM Flow)と名付けた。我々が同定した分子 PRIP がここに深く関わるタンパク質である可能性がある。本研究ではこの関連に関わる分子群の役割の解明とモデル化する PRIP の役割の解明を目指す。

BGM Flow を解析することによって、代謝の活性化に関わる骨の役割と PRIP の関わりに関して学術的成果を得る。加えてこれらの分子群の働きには雌雄差が大きいことが想定されるので雌雄差の原因を探り、性差を区別しながら解析する。

【研究の方法】

雌雄両性を比較しながら、野生型・PRIP 遺伝子欠損マウス、加えて必要に応じて種々の代謝関連遺伝子欠損マウスと PRIP 遺伝子欠損マウスとの mating によって得たマウスの *in vivo* 解析とそれらのマウスから得た細胞・組織の *in vitro* 解析、加えてクローン化細胞(骨芽細胞、脂肪細胞、筋細胞、

具体的には、

- ① Bone → Gut: オステオカルシンがインクレチンを分泌するか/その際のインスリン分泌におけるインクレチンの関わり/オステオカルシンの投与方法による相違/オステオカルシンの部分ペプチドの効果/PRIP の有無による相違/雌雄の相違/
- ② Bone → Gut → Metabolism: インスリンシグナリングにおける PRIP の関与/雌雄の相違/オステオカルシンやインクレチンの代謝器官への直接作用/
- ③ Gut → Bone: インスリンやインクレチンの骨芽細胞、破骨細胞分化への影響/骨細胞のカップリング/PRIP の有無による相違/雌雄差/

【期待される成果と意義】

本研究は、PRIP の機能解明研究から得た研究成果を発展させ、インクレチン効果を加えた「骨・腸・代謝関連(BGM)」について、雌雄差を考慮しながら解明するものである。その成果は肥満・エネルギー代謝研究に新しい展開を与え、両性に共通する、あるいはそれぞれに有効な肥満/メタボリックシンドロームの予防や治療に新しい戦略をもたらす可能性を有している。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Tsutsumi, K., Matsuda, M., Kotani, M., Mizokami, A., Murakami, A., Takahashi, I., Terada, Y., Kanematsu, T., Fukami, K., Takenawa, T., Jimi, E. and Hirata, M.: Involvement of PRIP, phospholipase C-related but catalytically inactive protein, in bone formation. *J. Biol. Chem.* 286:31032-31042, 2011.
- ・ Gao, J., Takeuchi, H., Zhang, Z., Fukuda, M. and Hirata, M.: Phospholipase C-related but catalytically inactive protein (PRIP) modulates synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) phosphorylation and exocytosis. *J. Biol. Chem.* 287:10565-10578, 2012.

【研究期間と研究経費】

平成 24 年度-28 年度
167,700 千円

【ホームページ等】

<http://www.mcb.dent.kyushu-u.ac.jp/>
hirata1@dent.kyushu-u.ac.jp

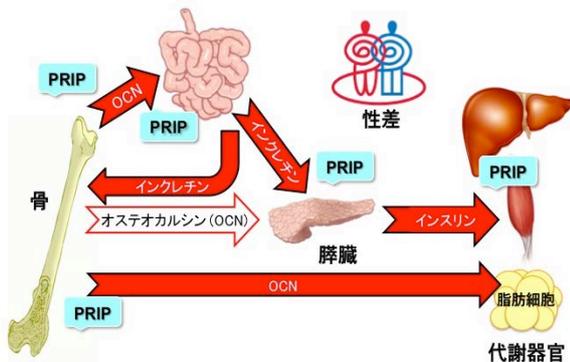


図1: BGM Flow「Bone(骨)-Gut(腸)-Metabolism(代謝)」

膵β細胞、腸上皮細胞)への対象遺伝子の発現やサイレンシング実験などを組み合わせて、「骨の有り様→インスリンの分泌→エネルギー代謝→骨の有り様」の関連について実験を進める(図1参照)。